

Aus der Kinderklinik der Stadt Braunschweig
Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Oehme

Beitrag zum NBT-Test unter besonderer Berücksichtigung von Kindern mit Harnwegsinfektionen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Medizin in dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt
von
Gerda Heinze
aus Herzberg/Elster

Marburg 1976

Aus der Kinderklinik der Stadt Braunschweig
Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Oehme

Beitrag zum NBT-Test unter besonderer Berücksichtigung von Kindern mit Harnwegsinfektionen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Medizin in dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg



vorgelegt
von
Gerda Heinze
aus Herzberg/Elster

Marburg 1976



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 11. Juni 1976

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Heinrich Oepen

Referent: Prof. Dr. med. Johannes Oehme

Correferent: Prof. Dr. med. C. Eschenbach

Inhaltsverzeichnis

Seite

I.	Einleitung	1
II.	Untersuchungsmaterial und Technik des Testes	
	1. Krankengut	3
	2. Technik des NBT-Testes	
	a) Reagenzien	4
	b) Methodik	4
III.	Eigene Untersuchungen	
	1. NBT-Test bei bakteriellen und viralen Infektionen zu Beginn fieberhafter Erkrankungen	5
	2. NBT-Test im Verlauf fieberhafter Erkrankungen	5
	3. NBT-Test bei Harnwegsinfektionen	10
IV.	Diskussion der Ergebnisse	
	1. Allgemeine Diskussion und Fehlerquellen	14
	2. Können mit dem NBT-Test bakterielle und virale Erkrankungen unterschieden werden?	15
	3. Kann der NBT-Test zur Prognose fieberhafter Erkrankungen beitragen?	16
	4. NBT-Test bei Harnwegsinfektionen	18
V.	Zusammenfassung	20
VI.	Literaturverzeichnis	22

I. EINLEITUNG

Beim NBT-Test wird der gelbe wasserlösliche Farbstoff Nitroblautetrazolium (NBT) von phagozytierenden Leukozyten durch Ingestion und bzw. oder Diffusion aufgenommen und in einem Reduktionsvorgang zu wasserunlöslichem, dunkelblauen Formazan verändert. Diese blauvioletten Farbstoffablagerungen sind mit Hilfe des Lichtmikroskops im Zytoplasma der phagozytierenden Granulozyten nachweisbar (17,25).

Kurze biochemische Erläuterungen:

Lagert sich im Zytoplasma einer Zelle Formazan ein, so ist gezeigt, daß diese Zelle sowohl NBT aufnehmen wie auch zu Formazan reduzieren kann. Die sich dabei abspielenden biochemischen Vorgänge sollen nun in Anlehnung an HITZIG (17) kurz erläutert werden.

Die Grundlage bildet die Phagozytose eines Bakteriums durch die Zelle mit nachfolgendem schnellen Anstieg der Zellatmung und Abbau von Glucose vorwiegend über den sonst als Nebenweg benutzten Hexose-Monophosphat-Shunt. Dabei wurde als terminales Enzym eine NADH-abhängige Oxidase aus der Gruppe der Flavoproteine erkannt, die die Bildung von Wasserstoffperoxid katalysiert. Ein Teil des Wasserstoffperoxids wirkt intrazellulär bakterienabtötend durch Jodfreisetzung und Peroxidase-reaktionen. Letztendlich zerstört sich nach diesem Vorgang auch die Zelle.

Ein Indikator für die Aktivität der oben erwähnten NADH-Oxidase wurde in dem Farbstoff Nitroblautetrazolium erkannt, da die bei der Phagozytose aktivierte NADH-abhängige Oxidase Wasserstoff auf das zugegebene gelbe Nitroblautetrazolium überträgt und dieses zu der blauvioletten Formazanform reduziert wird (17,25).

Auf dieser Grundlage entwickelten BAEHNER und NATHAN den relativ einfachen Farbstofftest (4). Sie zeigten 1967 erstmalig, daß der Farbstoff Nitroblautetrazolium von isolierten Neutrophilen reduziert werden kann, daß eine Steigerung der Reduktion durch Phagozytose möglich ist und daß Neutrophile von Patienten mit progressiver septischer Granulomatose praktisch keine Farbstoffreduktion zeigen, unabhängig von der Anwesenheit phagozytierender Stimuli (4,32).

Auf dieser Grundlage haben 1968 PARK und Mitarb. eine zytochemische Methode ausgearbeitet, mit der sie nachwiesen, daß bei Patienten mit unspezifischen bakteriellen und mykotischen Infektionen der Prozentsatz NBT-reduzierender Granulozyten erhöht ist (29,30). GIFFORD und MALAWISTA haben 1970 die Technik des NBT-Testes weiter entwickelt (12). Diese Weiterentwicklung des NBT-Testes wurde dann von WEHINGER und Mitarb. modifiziert (38).

Unsere Untersuchungen basieren auf dieser Methode, die in der Literatur auch als "unstimulierter NBT-Test" (besser: NBT-Test an unstimulierten Leukozyten) bezeichnet wird.

Weitere mögliche Modifikationen sind in Tabelle 1 aufgezeigt.

Tabelle 1: Modifikation des NBT-Testes (nach HITZIG)

1. Art der Auswertung
 - a) chemische Methode
 - b) zytochemische Methode
2. Größenordnung
 - a) Makromethode
 - b) Mikromodifikation bis zur Kapillarblutentnahme
3. Stimulation in vitro
 - a) durch Phagozytose von Partikeln
(Latex, Bakterien, Candida albicans)
 - b) durch Endotoxin
4. "Unstimulierter" NBT-Test

Daraus ergibt sich, daß bei Aussagen und Literaturvergleichen nicht von NBT-Test schlechthin gesprochen werden darf, sondern eine exakte Angabe der Methodik notwendig ist (vgl. S. 14).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Brauchbarkeit des von WEHINGER (38) modifizierten NBT-Testes für die Klinik (Unterscheidung von bakteriellen und viralen Infektionen, Prognose fieberhafter Erkrankungen) unter besonderer Berücksichtigung von Kindern mit Harnwegsinfektionen zu prüfen.

II. Untersuchungsmaterial und Technik des Testes

1. Krankengut

Es wurden Blutproben von insgesamt 165 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren aus dem Patientengut der Städtischen Kinderklinik Braunschweig untersucht.

Dabei handelt es sich um fieberhafte bakterielle und virale Infekte und um Harnwegsinfektionen, wobei letztere in 3 Gruppen - akute Pyelonephritis, chronische Pyelonephritis und akute Exacerbation einer chronischen Pyelonephritis - eingeteilt werden.

Die Blutentnahmen erfolgten während des stationären Aufenthaltes und bei der Vorstellung in der Nierensprechstunde. In der Regel erfolgte eine einmalige NBT-Bestimmung, lediglich bei den 31 Fällen der Verlaufsuntersuchung wurde der NBT-Test zweimal bestimmt.

Bei den Patienten mit Harnwegsinfektionen wurden gleichzeitig mit der Abnahme des NBT-Testes folgende Untersuchungen vorgenommen: Blutkörperchensenkungsreaktion, rotes und weißes Blutbild, quantitative Harndiagnostik des Mittelstrahlurins oder des Blasenpunktats, Urinkultur mit Erregerdiagnostik und Resistenzbestimmung, Niturtest, Kreatinin, Harnstoff-N und Osmolalität.

27 Blutuntersuchungen von klinisch gesunden Kindern dienten dazu, die Übereinstimmung der Normalwerte mit denen von WEHINGER zu überprüfen.

2. Technik des NBT-Testes

Wir verwendeten die von WEHINGER modifizierte GIFFORD/MALAWISTA-Methode (38), da sie uns wenig zeitaufwendig und gut reproduzierbar erschien und - besonders für die Pädiatrie von Bedeutung - nur eine minimale Blutmenge erfordert.

a) Reagenzien

- Humanserum. Serum von gesunden Erwachsenen wurde gesammelt und bei -15°C eingefroren. Auftauen kurz vor der Verwendung.
- Nitroblautetrazolium (Fa. Serva-Feinbiochemika, Heidelberg). Substanz wurde in 0,28 %iger Konzentration in isotoner NaCl-Lösung gelöst und ebenfalls in tiefgefrorenem Zustand aufbewahrt.
- 0,9 %ige NaCl-Lösung als Spülmittel
- Methanol als Fixiermittel
- Kernechtrot zur Färbung der Granulozytenkerne

b) Methodik

Nach Reinigung der Fingerbeere oder bei Säuglingen der Ferse wurde durch einen Einstich mit einer Lanzette ein großer Blutstropfen gewonnen. Der Objektträger wurde in einer feuchten, angewärmten Kammer ins Labor transportiert und dort bei 37°C in einer ebenfalls feuchten Kammer 20-30 Minuten inkubiert. Das dabei sich bildende Fibrinnetz konnte durch Umfahren mit einem spitzen Gegenstand abgelöst werden; der Objektträger wurde vorsichtig mit isotoner Kochsalzlösung abgespült. Dann wurde NBT-Inkubationslösung auf das Präparat getropft; danach erfolgte eine erneute Inkubation von 20 Minuten. Nun läßt man die NBT-Lösung ablaufen und gibt Methanol auf das Präparat. Nach einer Minute ist die Fixierung erreicht; das Methanol wird vorsichtig mit Leitungswasser abgespült und das Präparat an der Luft getrocknet. Nachdem anschließend eine 10-15 Minuten dauernde Kernfärbung mit Kernechtrot erfolgt ist, haben wir am trockenen Präparat die Formazanzellen unter Ölimmersion gezählt. Es wurden stets 100 Granulozyten gezählt und die NBT-positiven Zellen prozentual angegeben. Der Normwert bei dieser Methode beträgt in Übereinstimmung mit WEHINGER (38) 33 ± 12 Formazanzellen, d.h. Werte über 45 wurden als pathologisch erhöht und Werte unter 20 als pathologisch erniedrigt betrachtet.

III. Eigene Untersuchungen

1. NBT-Test bei bakteriellen und viralen Infektionen zu Beginn fieberhafter Erkrankungen

Diese Studie umfaßt 23 Mädchen und 17 Knaben im Alter von 7 Monaten bis 13 Jahren mit einem Durchschnittsalter von $4\frac{10}{12}$ Jahren. Die Einweisungsdiagnose der 40 Kinder lautete zumeist "hochfieberhafter Infekt". Bei der Diagnostik ergab sich ein unterschiedliches Krankengut, das in der Tabelle 2 (vgl. S. 6) zusammengefaßt wurde.

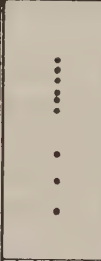
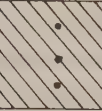
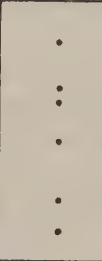
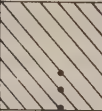
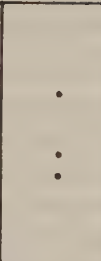
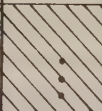
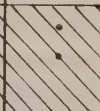
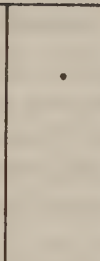
Die Diagnose der einzelnen Krankheitsbilder stützt sich neben der klinischen Untersuchung auf weitere Befunde wie Blutkörperchensenkungsreaktion, Leukozytenzahl und Differentialblutbild, Urinstatus, Röntgenaufnahme, Lumbalpunktion, bakteriologische, virologische und immunologische Blutuntersuchungen.

Von den 40 Kindern (vgl. Abb. 1) hatten 25 hohe, d.h. pathologisch ausfallende NBT-Werte und 15 befanden sich im Normbereich. Von den 25 pathologischen Werten entfielen 16 auf bakterielle und 9 auf nicht bakterielle Erkrankungen; von den 15 Normalwerten gehörten 10 zu der bakteriellen und 5 zu der nicht bakteriellen Gruppe.

2. NBT-Test im Verlauf fieberhafter Erkrankungen

Wir untersuchten 31 Patienten im Alter von 10 Monaten bis 12 Jahren mit einem Durchschnittsalter von $3\frac{11}{12}$ Jahren, die bei der stationären Aufnahme 38°C und mehr rectal gemessen hatten. Der zweite NBT-Wert wurde in der Regel nach 10 Tagen bestimmt, nachdem die Kinder behandelt und wieder fieberfrei waren. Von den 31 fiebernden Kindern hatten 23 eine bakterielle und 8 eine nicht bakterielle Erkrankung. Bei den bakteriellen Erkrankungen handelt es sich im einzelnen um eitrige Anginen, Bronchitiden, Pneumonien, Lymphknotenabszesse, Sinusitiden, Gastroenteritiden und um eine Otitis media. Bei den viralen Erkrankungen fanden wir Masernpneumonien, Mumpsmeningitiden, Herpangina, Fieberkrampf nach Masern und Virusmeningitis (Influenza A+B-Viren).

Tabelle 2: NBT-Test bei bakteriellen und nichtbakteriellen Erkrankungen ; NBT-Normbereich schraffiert

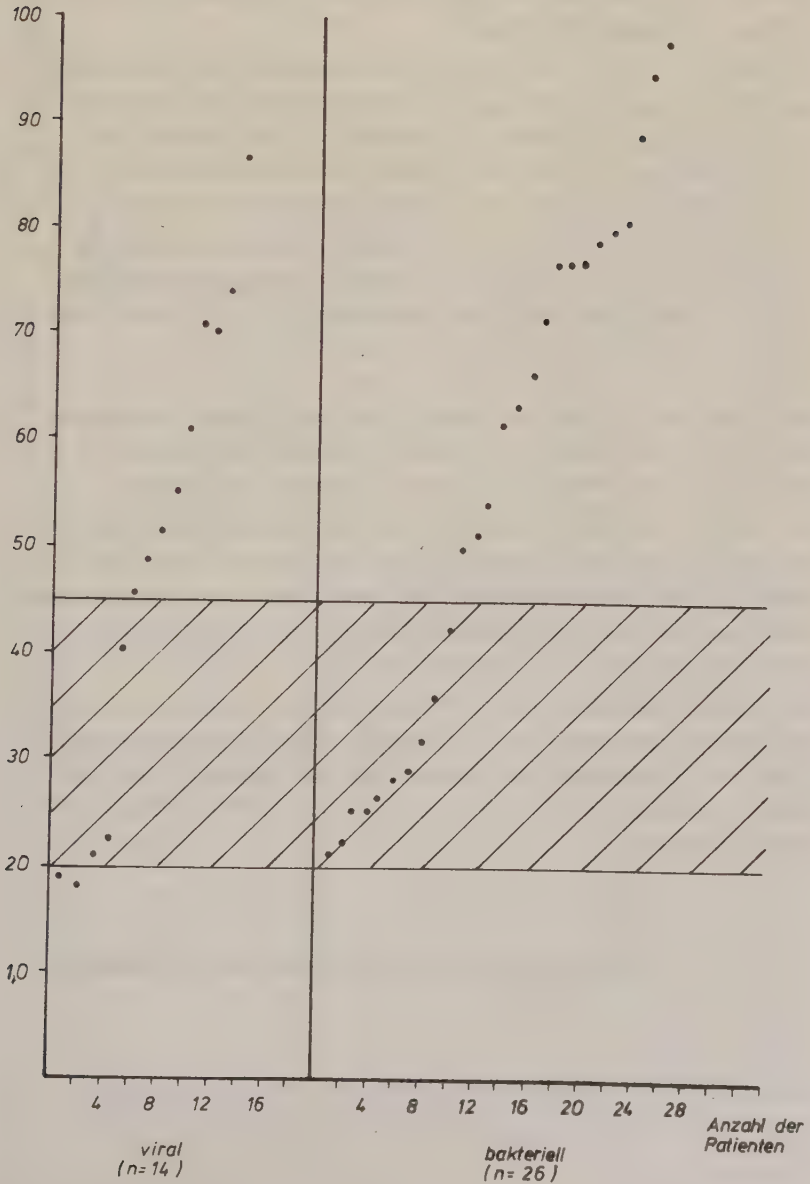
Art der Erkrankung	Anzahl d. Patienten	bakteriell	wahrscheinlich nichtbakteriell (viral)	NBT - Werte	
Unspezifischer Racheninfekt	11	6	5		
Eitrige Angina	9	9	—		
Meningitis Mumps-meningitiden (7) Eitrige Meningitis (1)	8	1	7		
Bruchpneumonie Masernpneumonie (1)	5	4	1		
Osteomyelitis	4	4	—		
Sinusitis, Otitis media	3	3	—		

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
% Formazanzellen

Abb.1: NBT-Test bei viralen und bakteriellen Erkrankungen

NBT-Normbereich schraffiert

% Formazanzellen



Im weiteren Verlauf erfolgt aber keine Trennung in bakteriell und viral, da wir nur die erhöhte Körpertemperatur in ein Verhältnis zum NBT-Test bringen wollten.

Wie aus der Abbildung 2 (vgl. S. 9) ersichtlich ist, haben von den 31 fiebernden Kindern 20 einen pathologischen und 11 einen normalen NBT-Test.

Die Kontrollwerte der 20 anfangs pathologischen Fälle zeigen nach 10-tägiger Behandlung und Entfieberung nur in 15 Fällen - 5 Werte sind weiterhin angestiegen - eine Senkung des NBT-Wertes, wobei sich nun 9 Werte im Normbereich und 6 Werte trotz Abfall noch im pathologischen Bereich befinden.

Von den übrigen 11 Fällen mit anfangs normalem NBT-Wert trotz hohen Fiebers verbleiben nach 10-tägiger Behandlung 7 Fälle im Normbereich; die restlichen 4 Fälle zeigen einen Anstieg in den pathologischen Bereich.

Zusammenfassend kann man sagen, daß von 31 hoch fiebernden Kindern 20 pathologische NBT-Werte aufwiesen, von denen sich nach 10-tägiger Behandlung nur 9 normalisiert hatten.

Bei einem Vergleich von NBT-Zahl, Körpertemperatur, BKS⁺) und Leukozytenzahl im Blut fanden wir nur in 11 von 31 Fällen eine Abnahme der NBT-Zellen und des Fiebers mit einer Normalisierung der BKS und der Leukozytose. In den übrigen 20 Fällen korrelierten diese 4 Parameter nicht.

Bei einem Vergleich der NBT-Werte mit der absoluten Anzahl der Granulozyten bei den 23 Kindern mit bakteriellem Infekt (vgl. S. 5) konnten wir in mehr als der Hälfte - bei 13 - einen pathologischen Wert bei beiden Parametern feststellen (vgl. Abb. 3).

⁺) BKS = Blutkörperchensenkungsreaktion nach WESTERGREN

Abb. 2: NBT-Test bei fiebernden Patienten ($n=31$) zur Zeit der Krankenhauseinweisung ($\times$), sowie nach 10-tägiger Behandlung ($\bullet$); NBT - Normbereich schraffiert;

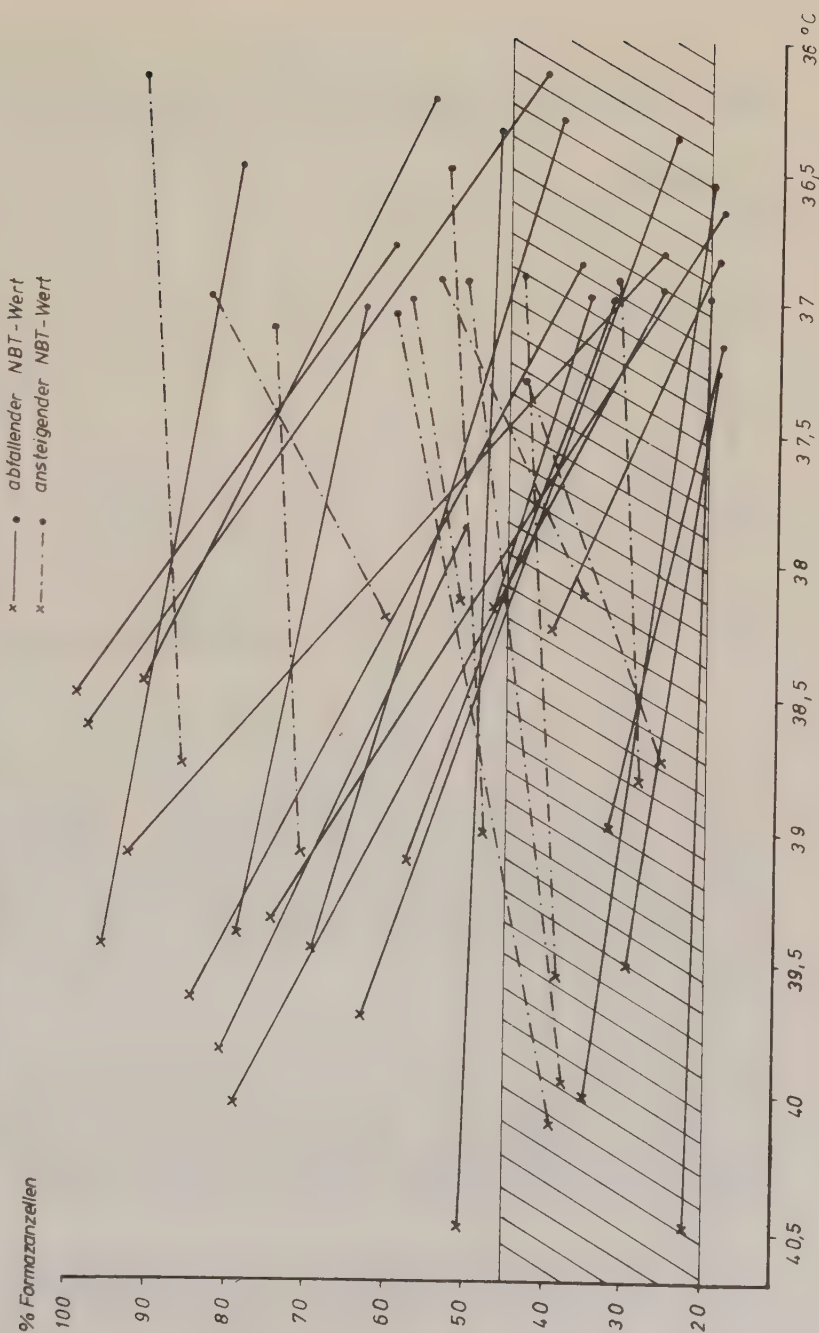
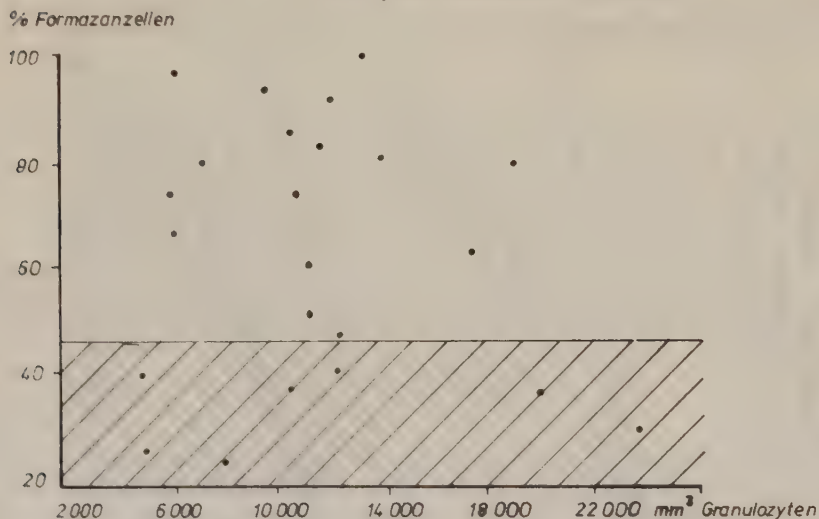


Abb. 3: NBT-Test in Abhängigkeit von der Granulozytenzahl

(n = 23), NBT-Normbereich schraffiert



Bei den Verlaufsuntersuchungen fiel uns auf, daß entzündlich nierenerkrankte Kinder - es handelt sich hierbei vorwiegend, wie sich später herausstellte, um ein "Rezidiv" ⁺⁾ einer chronischen Pyelonephritis (PN) - entgegen unseren Erwartungen meist normale NBT-Werte zeigten. Diese Kinder haben wir aus der obigen Untersuchungsreihe herausgenommen und mit Kindern anderer Nierenerkrankungen einer gesonderten Testreihe unterzogen.

3. NBT-Test bei Harnwegsinfektionen

Der NBT-Test wurde an 94 Kindern mit Harnwegsinfektionen durchgeführt. Diese Studie umfaßt 70 Mädchen und 24 Knaben im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren. 38 Kinder, die mit Symptomen wie Fieber, Bauchschmerzen, Erbrechen, Brennen

⁺⁾ Eine Unterscheidung zwischen Rezidiv und Re-Infektion wurde damals nicht vorgenommen.

beim Wasserlassen, Kopfschmerzen oder der schon ambulant festgestellten Diagnose "Pyelonephritis" in die Klinik eingewiesen wurden, untersuchten wir stationär und 56 Kinder ambulant während der Nierensprechstunde.

Bei den stationären Kindern wurde der NBT-Test in den ersten 3 Tagen bestimmt, in einigen Fällen hatte schon eine antibiotische Therapie eingesetzt. Es zeigte sich, daß in den meisten Fällen dennoch ein stark pathologischer NBT-Wert auftrat, so daß wir einer gerade begonnenen antibiotischen Therapie keine besondere Wertigkeit beimaßen.

Bei den 96 Kindern handelt es sich im einzelnen um folgende Krankheitsbilder, die in Tabelle 3 aufgeführt sind.

Entsprechend internationaler Vereinbarung wird eine PN als chronisch bezeichnet, wenn mehr als ein Rezidiv aufgetreten ist oder die Erkrankung länger als 3 Monate gedauert hat.

Die Diagnose eines "PN-Rezidivs" bzw. einer Re-Infektion ⁺⁾ stützt sich neben klinischen Befunden auf Keimzahl, Keimart und Leukozytenzahl im Urin.

Tabelle 3: Differenzierung der Harnwegsinfekte und Anzahl der pathologischen und normalen NBT-Teste (n = 94)

Krankheitsbild	Anzahl der Patienten	NBT-Test	
		patholog.	normal
Akute PN	13	12	1
Rezidiv ⁺⁾ einer chronischen PN	36	8	28
Chronische PN	45	8	37

Bei den akuten erstmals festgestellten Pyelonephritiden war der NBT-Test in 12 von 13 Fällen pathologisch erhöht. Bei einem Vergleich der Anzahl der Formazanzenellen mit anderen

⁺⁾ vgl. Anmerkung S. 10

Tabelle 4.: Der NBT-Test bei akuter PN in Verbindung mit anderen klinischen Parametern

Akute PN-Fälle Alter in Jahren	Formanzellen %	Leukozyten / mm ³	BKS mm/h	Keimart	Keimzahl / ml
4 $\frac{7}{12}$	100	17 200	113 $\frac{1}{122}$	Escherichia Coli	BP= 75 000
13 $\frac{10}{12}$	90	5 700	66 $\frac{85}{10}$	Escherichia Coli	BP= 75 000
8 $\frac{1}{12}$	90	10 300	76 $\frac{1}{110}$	Escherichia Coli	BP= 75 000
5 $\frac{2}{12}$	86	6 500	25 $\frac{1}{68}$	Escherichia Coli	BP= 100 000
9 $\frac{1}{12}$	81	8 400	3 $\frac{1}{19}$	Enterokokken	M-Urin= 100 000
8 $\frac{3}{12}$	75	10 100	5 $\frac{1}{12}$	Escherichia Coli	BP= 100 000
3 $\frac{1}{12}$	72	9 800	4 $\frac{1}{11}$	Escherichia Coli	BP= 75 000
7 $\frac{4}{12}$	71	6 100	51 $\frac{1}{76}$	Escherichia Coli	BP= 100 000
2 $\frac{5}{12}$	70	14 400	66 $\frac{1}{101}$	Escherichia Coli	M-Urin= 100 000
10 $\frac{1}{12}$	70	4 600	14 $\frac{1}{33}$	Escherichia Coli	BP= 100 000
5 $\frac{1}{12}$	60	18 000	33 $\frac{1}{63}$	Enterokokken	M-Urin= 100 000
6 $\frac{6}{12}$	50	3 600	15 $\frac{1}{46}$	Enterokokken	BP= 100 000
10 $\frac{1}{12}$	32	8 100	26 $\frac{1}{62}$	Escherichia Coli	BP= 75 000

BP= Blasenpunktion
M-Urin = Mittelstrahlurin

klinischen Parametern ist, wie aus Tabelle 4 ersichtlich, in 12 Fällen der NBT-Test pathologisch, in 10 Fällen ist die BKS erhöht und nur in 5 Fällen besteht eine Leukozytose.

Die Diagnose der akuten Pyelonephritis wurde durch Keimzahlbestimmung im Mittelstrahlurin (=M-Urin) über 100 000 Keime/ml, oder im Blasenpunktat (=BP) gesichert. Es fanden sich (s. Tab.4) Escherichia Coli (n = 10) und Enterokokken (n = 3).

Von den 36 Patienten mit einem Rezidiv⁺⁾ einer chronischen PN, das in vielen Fällen mit einer akuten Exacerbation begann, hatten dagegen nur 8 einen pathologischen NBT-Wert. Als Ausdruck des akuten Geschehens fanden wir aber in 18 Fällen eine erhöhte BKS-Reaktion (nach 1 Std. > 20 Teilstriche) und in 14 Fällen erhöhte Temperaturen (> 38°C), jedoch nur selten eine ausgeprägte Leukozytose (> 10 000/mm³). Im Urin fanden sich folgende Keime: Escherichia Coli (n = 20), Proteus (n = 5), Enterokokken (n = 4), Klebsiellen (n = 3) und Mischinfektionen (n = 4), hervorgerufen durch jeweils 2 Keimspezies.

Alle unter der Rubrik "Chronische PN" erfaßten 45 Fälle werden in regelmäßigen Abständen im Rahmen der "Nierenambulanz" untersucht. In unserer Zusammenstellung findet man bei 21 von 45 Kindern mit chronischer PN röntgenologische Veränderungen im Bereich des harnableitenden Systems. Im einzelnen handelt es sich vorwiegend um vesico-ureterale Refluxes, ein- und/oder beidseitig, passiv oder aktiv (n = 15), Doppelnieren (n = 2), Hüfeisennieren (n = 2), ren mobilis (n = 1) und Abflußbehinderung des Ureters durch Innervationsstörungen (n = 1).

Von den 45 untersuchten Fällen hatten 37 einen normalen NBT-Wert, bei 8 Kindern war der NBT-Test mäßig erhöht. Neben diesen 8 Kindern mit chronischer nicht aktiver PN fand sich auch 8 mal eine pathologische BKS und einmal eine pathologische Leukozytose. In 3 Fällen bestand eine Übereinstimmung zwischen BKS und NBT-Wert; der eine Fall mit einer Leukozytose wies ebenfalls einen pathologischen NBT-Test auf.

⁺⁾ vgl. Anmerkung S. 10

IV. Diskussion der Ergebnisse

1. Allgemeine Diskussion und Fehlerquellen

In der Literatur werden immer wieder Vergleiche über NBT-Untersuchungsergebnisse angestellt; häufig kommt es dabei zu Diskrepanzen oder sogar zu Gegensätzlichkeiten. So sind z.B. von verschiedenen Autoren widersprüchliche Angaben über den Einfluß von Steroiden auf den NBT-Test gemacht worden (17,35,39).

Diese Diskrepanzen reflektieren ein Problem, das im Test selbst begründet ist. Da es die Ausführung des NBT-Testes in den verschiedensten Modifikationen⁴ gibt, ist der Begriff "NBT-Test" ein Synonym für verschiedene Methoden. Sollen Untersuchungen verglichen werden, muß jedoch zumindest die Methodik gleich sein.

Es mag hiermit hineinspielen, daß letztlich ungeklärt ist, was bei diesem Farbstofftest auf dem molekularen Niveau der Zelle vor sich geht. Die in der Einleitung angedeuteten biochemischen Vorgänge sind noch nicht vollständig geklärt, worauf verschiedene Autoren mit Recht hinweisen (15,32,34,38).

So hat z.B. GRUSH (15) pathologisch erhöhte NBT-Werte nach Typhusimpfungen beschrieben. Obwohl die Neutrophilen nach der Impfung hinsichtlich ihres Stoffwechsels nicht aktiviert waren, kam es zu einer erhöhten Anzahl von Zellen, die reduziertes NBT enthielten.

Wir fanden nach Tollwutschutzimpfung ebenfalls einen stark erhöhten NBT-Wert (87 % Formazanzellen).

Auch der Mechanismus der Aufnahme des Farbstoffes ist bis heute letztlich ungeklärt (4,36), da die Zellmembran für NBT nicht durchgängig ist. Vorausgegangene Alterationen der Zellmembran müssen eine Änderung der NBT-Aufnahme und sekundär der NBT-Reduktion bewirken (9,38).

SEGAL (32) hält es für unwahrscheinlich, daß der pathologische Ausfall des NBT-Testes auf der Phagozytose von Bakterien innerhalb der Blutzirkulation beruht, da sonst außerordentlich viele Mikroorganismen über längere Zeit, solange der Test

positiv ist, in die Zirkulation eindringen müßten. Seiner Meinung nach kommt es zur Bildung eines NBT-Heparin- und/oder eines NBT-Fibrinogen-Komplexes, der dann in vitro von Neutrophilen phagozytiert wird.

Bei den vielfach bekannten Modifikationen der Methode kann aber nicht differenziert werden, inwieweit NBT-Aufnahme und NBT-Reduktion korrelieren. Hierzu sind von ESCHENBACH und Mitarb. (9) neue Untersuchungen gemacht worden, wobei NBT an hitzegetötete Bakterien gekoppelt und zur Ingestion angeboten wird. Die Autoren kamen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß neutrophile Granulozyten bei hämatologisch gesunden Patienten über identische Reduktionskapazitäten verfügen, daß also die Reduktionskapazität unabhängig vom Alter und unabhängig von akuten Infektionen und deren Ätiologie ist. Die Erhöhung der NBT-Reduktion der Granulozyten von Neugeborenen und Patienten mit akuten bakteriellen Infektionen ist durch eine erhöhte NBT-Ingestion bedingt.

Im Gegensatz dazu steht der verminderten bzw. ausbleibenden NBT-Reduktion bei der progressiven septischen Granulomatose eine normale Ingestionskapazität gegenüber.

Es sei noch auf eine Fehlerquelle hingewiesen, die anfangs bei uns zu Verlusten bzw. Wiederholungen der Präparate führte.

Durch teilweise lange Transportwege (Station - Labor) bedingt, waren die Präparate durch Eintrocknen oft nicht mehr zu verwerten. Daher brachten wir die Präparate in einer feuchten, angewärmten Kammer von der Station ins Labor.

2. Können mit dem NBT-Test bakterielle und virale Erkrankungen unterschieden werden?

Unsere Untersuchungsreihe ergab keine klare Trennung zwischen bakteriellen und nicht bakteriellen Infektionen mit Hilfe des NBT-Testes.

Wie aus der Abbildung 1 (Seite 7) hervorgeht, sind zwar von insgesamt 26 bakteriellen Infektionen 16 pathologisch erhöht, aber bei 14 viralen Infektionen fanden wir auch 9 mal pathologische Werte.

So können wir sagen, daß in unserer Untersuchungsreihe der NBT-Test sich zur Differenzierung bakterieller und viraler Erkrankungen nicht bewährt hat und die herkömmlichen Untersuchungsmethoden wie BKS, Blutbild und insbesondere bakteriologische und virologische bzw. serologische Befunde eine definitive Diagnose sicherer stellen als der NBT-Test (7,16,32,33,34,37).

Anfangs erschien die Einführung des NBT-Testes in das Repertoire des üblichen Krankenhauslabors gerechtfertigt (36), man sprach von einem bedeutungsvollen Moment in der Medizin (32), da man glaubte, nun einen einfachen und schnellen Indikator für bakterielle Infektionen verfügbar zu haben, der eine aufwendige Diagnostik und unnütze therapeutische Manöver verhüte. Aber eingehende Untersuchungen aus der internationalen Literatur (7,15,16,32,33), darunter eine groß angelegte prospektive Studie (34) zu dieser Fragestellung haben die Unterscheidungsmöglichkeiten bakteriell - viral mit Hilfe des NBT-Testes verneint.

Der klinische Wert des Testes scheint daher nach Literaturangaben auf folgende Gebiete beschränkt zu sein:

1. Identifizierung der Patienten mit progressiver septischer Granulomatose (17, 29)
 2. Frühzeitige Erkennung von Infektionen bei hämodialysierten oder nierentransplantierten Patienten (37,39)
 3. Differentialdiagnose: Lungenembolie und Lungenentzündung (37)
 4. Erforschung der Neutrophilenphysiologie (33)
3. Kann der NBT-Test zur Prognose fieberhafter Erkrankungen beitragen?

Von den 31 fiebernden Kindern hatten 20 anfangs einen erhöhten pathologischen NBT-Wert, 11 Werte waren normal. Bei dieser Auswertung erfolgte keine Trennung in bakterielle und nicht bakteriell Erkrankungen, da wir nur die erhöhte Körpertemperatur zugrunde legen wollten. Es wurden lediglich bei den 23 Kindern mit bakteriellen Erkrankungen (vgl. S. 5) die NBT-Werte und

Granulozytenzahl aufgezeichnet (vgl. S. 10). Dabei konnten auch wir, wie WEHINGER (38) feststellen, daß in vielen Fällen eine Granulozytose mit einer Erhöhung der Formazan Zellzahl einhergeht.

Bei der zweiten Untersuchung, die Kinder waren nun fieberfrei, hatten sich von den anfangs 20 pathologischen Werten 9 normalisiert, 6 waren zwar abgefallen, aber noch im pathologischen Bereich verblieben, und 5 Werte waren sogar weiterhin angestiegen.

Bei einem Vergleich von Formazan Zellzahl, Fieber, EKS und Leukozytose gab es nur in 11 von 31 Fällen Übereinstimmungen.

FEIGIN und Mitarb. (10) untersuchten die Frage, ob Fieber einen Einfluß auf die Formazan Zellzahl hat. Aufgrund ihrer Untersuchungen fanden sie zwischen diesen beiden Parametern keine Wechselbeziehung.

Bei unseren Untersuchungen haben wir bei hohen Temperaturen in der Mehrzahl pathologische NBT-Werte gesehen; hier besteht also eine gewisse Übereinstimmung. Die Abhängigkeit des NBT-Testes von der Körpertemperatur ist aber im weiteren Verlauf nicht mehr gegeben, da nach Normalisierung der Körpertemperatur bei allen 31 Kindern noch 14 Kinder einen pathologischen NBT-Wert hatten, in 8 Fällen war er sogar angestiegen. Der zweite NBT-Wert wurde kurz vor der Entlassung aus dem Krankenhaus gemacht, so daß ein weiterhin pathologischer oder sogar angestiegener NBT-Wert keine therapeutischen Konsequenzen nach sich zog, zumal der Allgemeinzustand der Kinder und die üblichen Laborwerte zufriedenstellend waren.

Es sei noch vermerkt, daß die Kinder, die anfangs hoch fieberterten und einen stark pathologischen NBT-Wert aufwiesen, keinen auffallend schwereren oder langwierigeren Krankheitsverlauf als die übrigen Kinder zeigten. So können wir sagen, daß wir keinen direkten Zusammenhang zwischen Formazan Zellzahl, Körpertemperatur und allgemeinem Krankheitsverlauf fanden und daß als Resultat dieser Studie eine prognostische Aussage des NBT-Testes bei fieberhaften Erkrankungen verneint werden muß.

4. NBT-Test bei Harnwegsinfektionen

Wie in der Versuchsreihe aufgezeichnet, handelt es sich bei den Harnwegsinfektionen um akute Pyelonephritiden, akute Schübe einer chronisch-rezidivierenden Pyelonephritis bzw. eine Re-Infektion und chronische Pyelonephritiden. In den ersten beiden Gruppen zeigte sich anfangs stets ein akutes Krankheitsgeschehen, aber der NBT-Test differierte auffällig voneinander.

In 12 von 13 Fällen einer akuten Pyelonephritis war der NBT-Test pathologisch erhöht. Bei einem Vergleich der Formazananzahl mit der BKS - in 10 Fällen pathologisch - und der Anzahl der Leukozyten - in 5 Fällen pathologisch - war somit der NBT-Test der sicherste Parameter bei der Diagnostik der akuten PN (s. Tabelle 4).

Im Gegensatz dazu war bei den 36 Kindern mit einem akuten Schub einer chronisch-rezidivierenden PN nur in 8 Fällen der Test pathologisch erhöht.

Da sich die Mehrzahl der Kinder in ständiger ärztlicher Kontrolle befindet, hatte bei der Exacerbation der chronischen PN in vielen Fällen eine gezielte Antibiotikatherapie schon vor der stationären Aufnahme eingesetzt.

Nach PARK (29) tritt eine Normalisierung des NBT-Wertes bei effektiver antibakterieller Therapie innerhalb von 1 - 14 Tagen ein; FEIGIN und Mitarb. (10) sprechen sogar von einer drastischen Herabsetzung der prozentualen NBT-Zellen innerhalb von 18 Stunden nach Beginn entsprechender Therapie. Wir können einem Abfall der Formazanzellen nach so kurzfristiger Antibiotikabehandlung nicht zustimmen, da bei einigen unserer Patienten mit akuter PN kurz vor der Abnahme des NBT-Testes eine antibiotische Therapie eingesetzt hatte, und wir trotzdem sehr hohe pathologische Werte erhielten.

Besteht dagegen aber eine Antibiotikabehandlung schon mehrere Tage, so sind auch wir der Meinung, daß hiermit eine entscheidende Senkung des NBT-Wertes erreicht werden kann. Es ist durchaus möglich, daß hierdurch die Normalwerte bei unseren Kindern mit einem Rezidiv⁺⁾ verursacht wurden.

⁺⁾ vgl. Anmerkung S. 10

Des weiteren muß man die Normalwerte bei den akuten Schüben der chronischen PN auch unter dem Aspekt der falsch-negativen Resultate, wie sie von CAMPOS und Mitarb. (7) zusammengetragen wurden, betrachten. Diese Autoren haben bei Harnwegsinfektionen falsch-negative Werte erhalten, ohne den Begriff "Harnwegsinfektionen" weiter zu differenzieren.

Durch welche Faktoren können falsch-negative Ergebnisse bei akuten Infektionen erzielt werden?

1. Unreife Neutrophile sind weniger phagozytoseaktiv und weniger in der Lage, NBT zu reduzieren als reife Neutrophile (32).
2. Das Phagozytensystem des Wirts funktioniert nicht normal, wie beim "lazy leucocyte syndrome" (24).
3. Mangelhafte biochemische Vorgänge in den Neutrophilen bei normaler Phagozytose, wie z.B. bei der progressiven septischen Granulomatose (17,29).
4. Immunkomplexe, die die Phagozytose inhibieren und die Reduktion von NBT durch Neutrophile behindern (31).

In Anlehnung an BJÖRKSTEN und de CHATEAU (6), die den NBT-Test als diagnostische Standarduntersuchung bei Harnwegsinfektionen empfehlen, möchten wir noch einmal darauf hinweisen, daß zur Diagnostik der akuten PN der NBT-Test gut geeignet ist, aber zur Diagnostik des akuten Schubs einer chronisch-rezidivierenden Pyelonephritis bzw. einer Re-Infektion nichts beitragen kann.

V. Zusammenfassung

Einleitend werden kurze biochemische Erläuterungen zum NBT- (Nitroblau-tetrazolium) Test gegeben und darauf hingewiesen, daß unter diesem Test verschiedene Modifikationen verstanden werden, so daß bei Vergleichen exakte methodische Angaben notwendig sind, für denselben die von VERINGEK modifizierte GIFFORD-MALIBISIA-Methode, die eingehend dargestellt wird.

In Übereinstimmung mit VERINGEK, an 27 gesunden Probanden überprüft, betragen die Normalwerte 21 ± 2 % Farmanzeilen, für betrachten Werte über 31 % als pathologisch erhöht und Werte unter 10 % als pathologisch erniedrigt. Nach diesen Vorversuchen prüften wir die Verlässlichkeit dieses Testes zur Beantwortung von folgenden Fragen:

1. Ist der NBT-Test zur Unterscheidung von bakteriellen und viralen Erkrankungen geeignet?

Diese Untersuchung umfaßt 40 Kinder mit bakteriellen und viralen Infektionen im Alter von 7 Monaten bis 15 Jahren.

Ergebnis:

Von 20 Kindern mit bakteriellen Infektionen hatten 10 einen erhöhten pathologischen Wert, aber auch bei den viralen Infektionen zeigten 9 von 14 Fällen einen erhöhten NBT-Test.

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse muß die Frage - ob mit Hilfe des NBT-Testes zwischen bakteriellen und viralen Erkrankungen unterschieden werden kann - verneint werden.

2. Kann der NBT-Test zur Prognose fieberhafter Erkrankungen beitragen?

Es wurden 30 Kinder im Alter von 10 Monaten bis 15 Jahren untersucht, die mit Temperaturen von 38°C und mehr recital gemessen zur stationären Aufnahme kamen. Bei allen Kindern wurde der Test zweimal durchgeführt und zwar nach ihrer Aufnahme und in der Regel nach 10 Tagen, wenn die Kinder wieder fieberfrei waren.

Ergebnis:

In 9 von 20 Fällen mit pathologischem NBT-Test fiel der Prozentsatz der Formazanzellen in Übereinstimmung mit der klinischen Besserung ab, aber bei 8 der insgesamt 31 Patienten kommt es nach Entfieberung noch zu einem Anstieg der NBT-Werte, obwohl auch die anderen klinischen Parameter, wie Blutkörperchensenkungsreaktion (EKS) und Blutbild sich weitgehend normalisiert hatten.

Demnach standen die NBT-Werte in unserer Studie in keinem direkten Zusammenhang zum allgemeinen Verlauf der fiebrigen Erkrankungen. Es muß deshalb auch die zweite Frage - ob eine prognostische Aussage mit Hilfe des NBT-Testes möglich ist - verneint werden.

3. Im Verlauf unserer Untersuchungen fielen uns die pathologischen Werte bei Kindern mit Pyelonephritis (PN) auf. Wir haben daraufhin bei 94 Kindern mit Harnwegsinfektionen - und zwar akute Pyelonephritiden, "Rezidive" ⁴⁾ einer chronischen Pyelonephritis und chronische Pyelonephritiden - im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren den NBT-Test durchgeführt.

Ergebnis:

Von den 13 Fällen mit akuter PN hatten 12 einen pathologischen NBT-Wert, in 10 Fällen war die EKS pathologisch und nur in 5 Fällen bestand eine Leukozytose des Blutes. Deswegen zeigten von 36 Patienten mit einem "Rezidiv" einer chronischen PN nur 8 einen erhöhten NET-Wert. Von den 45 Kindern mit chronischer, nicht aktiver PN wiesen 37 einen normalen NBT-Test auf und in ebenfalls 8 Fällen war der Test pathologisch.

Aufgrund unserer Untersuchungen können wir daher sagen, daß der NBT-Wert bei der Diagnostik der akuten PN den größten Aussagewert hat; zur Diagnostik eines Rezidivs einer chronischen PN bzw. einer Re-Infektion kann er aber nicht beitragen.

⁴⁾ vgl. Anmerkung S. 10

VI. Literaturverzeichnis:

- (1) AHLMEN, J. et al. "Studies of human Kidney antigens"
Pathol. Microbiol. Scand. (B) 82, 409-421,
June 1974
- (2) ANDERSON, Donald C., PICKERING, Larry K., and FEIGIN, Ralph
"Leucocyte function in normal and infected
neonates"
J. of Pediatrics, Vol. 85, Nr. 3, 420-425, 1974
- (3) ARIPOV, U.A. et al. "Detection of circulating antirenal
autoantibodies in acute pyelonephritis"
Urol Nephrol (Mosk.) 38, 3-5, Abstr.,
Jul.-Aug. 1973
- (4) BAEHNER, R.L. and NATHAN, D.G. "Leucocyte oxidase - Defective
activity in granulomatouse disease"
Science 155, 835, 1967
- (5) BAEHNER, R.L. "Molecular basis for functional disorders of
phagocytes"
J. of Pediatrics, Vol. 84, 317-327, March 1974
- (6) BJORKSTEN, B. and de CHATEAU, P. "use of the nitroblue
tetrazolium (NBT) test in the differentiation
between pyelonephritis and cystitis"
Acta Pediatr. Scand. 64, 182-186, 1975
- (7) CAMPOS, Miguel E., RABINOVICZ, S., SMITH, Ian M. "The nitroblue
tetrazolium test - an evaluation of the false-
positive and false-negative results"
Archives of Internat. Medicine, Vol. 133,
432-436, March 1974
- (8) ELGEFORS, B. "NBT-Test in the diagnostic of acute infectious
deseases"
Proc. 13th Intersci. Conf. on Antimic and
Chemother. (Abstract), Sept. 1973
- (9) ESCHENBACH, C., SEERACH, G. und MÜLLER-LISSNER, St. "Nitro-
blau-Tetrazolium-Reduktionskapazität von neutro-
philen Granulozyten"
Klin. Wschr. 53, 1049-1056, 1975
- (10) FEIGIN, Ralph D., SHACKELFORD, Penelope G., CHOI, Sung C.,
FLAKE, Kathryn K., FRANKLIN, Frank A., and
EISENBERG, Carl S. "Nitroblue tetrazolium dye
test as an aid in the differential diagnosis
of febrile disorders"
J. of Pediatrics, Vol. 78, Nr. 2, 230-237, 1971
- (11) FEIGIN, Ralph D., SHACKELFORD, Penelope G., and CHOI, Sung C.
"Prospektive use of the nitroblue tetrazolium
dye test in febrile disorders"
J. of Pediatrics, Vol. 79, Nr. 6, 943-947, 1971

- (12) GIFFORD, R.J., MALAWISTA, S.E. "A simple rapid micromethod for detecting granulomatous disease of childhood"
J. Lab. clin. Med. 75, 511, 1970
- (13) GOEL, K.M., VOWELS, M.R. "Leucocyte function in normal and preterm infants"
Acta Pediatr. Scand. 63, 122-124, 1973
- (14) GORDON, A.M., ROWAN, R.M., BROWN, T. and CARSON, H.G. "Routine application of the nitroblue tetrazolium test in the clinical laboratory"
J. clin. Path., 26, 52-56, 1973
- (15) GRUSH, Owen C., MAUER, Alvin M. "Neutrophil function and NBT-dye reduction"
Lancet 16, 383, 1969
- (16) HINTHORN, D.R., VOTH, D.W., ROMIG, D.A., LIU, C. and WAGONER, S. "The nitroblue tetrazolium test: Laboratory and clinical evaluations"
Proc. 13th Intersci. Conf. on Antimic and Chemother. (Abstract) m Sept. 1973
- (17) HITZIG, W.H. "Gesunde und kranke Phagozytose: Theorie, Klinik und Laboratoriumsdiagnose"
Triangel Bd. 12, Nr. 2, 1973
- (18) KALPAKTSOGLU, Pitsak, PADIATELLIS, Constantine P., SOFATZIS, J.A. and METAXAS, Calliope B. "Evaluation of nitroblue tetrazolium test in low-birth-weight infants"
J. of Pediatrics, 441-443, 1974
- (19) KEMP, Ejvind "Correlations between Kidney and Serum Enzyme Activity"
Current Problems in Clinical Biochemistry, Nr. 2, 157-169, 1968
- (20) KIM, S.K., MONZ, E. und WEHINGER, H. "NBT-Test-ein Hilfsmittel für die Diagnostik bakterieller Infektionen"
Klin. Pädiatr. 185, 141-146, 1973
- (21) LISON, A.E., LOOSE, H. "Nierenspezifische Autoantikörper beim Kaninchen nach experimentellen Nierentrauma"
Forschung und Praxis, 1528-1529, 1973
- (22) MARKS, Melvin I., DERY, Pierre "Diagnostic unsefull of the nitroblue tetrazolium dye reduction test in a childrens Hospital"
Acta Pediatr. Scand. 63, 427-436, 1974
- (23) MATULA, George, PATERSON, Philipp Y. "Spontaneous in vitro reduction of nitroblue tetrazolium by neutrophils of adult patients with bacterial infection"
The New England Journal of Medicine 5, 311-316, 1971

- (24) MILLER, M.E., OSKI, F.A., HARRIS, M.B. "Lazy leucocyte syndrome. A new disorder of neutrophil function"
Lancet I, 665-666, 1971
- (25) NIETHAMMER, D., KLEIHAUER, E. "Nitroblautetrazolium-Test und -Index"
Dtsch. med. Wschr., 41, 2071-2072, 1974
- (26) OEHME, J., GUTZEIT, D. "Abwehrschwäche bei Kindern"
Deutsches Ärzteblatt 6, 365-371, 1974
Deutsches Ärzteblatt 11, 775-779, 1974
Deutsches Ärzteblatt 9, 621-626, 1974
- (27) OEHME, J., MEYER-BEECK, D. "Immunglobuline im Serum bei chronischer Pyelonephritis"
Klin. Wschr., 47, 387-388, 1969
- (28) OPLBING, H. "Harnwegsinfektionen im Kindesalter - 3 Leitsätze für die Praxis"
Medizin, 3, 19, 1437-1440, 1975
- (29) PARK, B.H. "The use and limitations of the nitroblue tetrazolium test as a diagnostic aid"
J. of Pediatr., 78, Nr. 2, 376-378, 1971
- (30) PARK, B.H., FRIKRIG, S.M., SMITHWICK, E.M. "Infection and nitroblue tetrazolium reduction by neutrophils"
Lancet II, 532-534, 1968
- (31) SEEBACH, G., ESCHENBACH, C. "Zur Entstehung zytoplasmatischer Vakuolen von Leukozyten im in-vitro Versuch"
Klin. Wschr. 52, 678-687, 1974
- (32) SEGAL, A.W. "Nitroblue tetrazolium Test's"
Lancet 23, 1248-1252, 1974
- (33) SEGAL, A.W., TRUSTEY, Sheila F., LEVI, A.J. "Re-evaluation of nitroblue tetrazolium test"
Lancet 20, 879-883, 1973
- (34) STEIGBIGEL, Roy T., JOHNSON, Paul K., REMINGTON, Jacks
"The nitroblue tetrazolium reduction test versus conventional hematology in the diagnosis of bacterial infection"
The New England Journal of Medicine 31, 235-238, 1974
- (35) TSUKIMOTO, Ichiro "NBT-Reduktionstest's von Neutrophilen im Kindesalter"
Acta Pediatr. Japon., June 1973
- (36) Übersichtsarbeit "Nitroblue Tetrazolium: a Routine Test"
Lancet, Octobre 23, 909-910, 1971
- (37) Übersichtsarbeit "Another Look at the NBT-Test"
Lancet, April 13, 664, 1974
- (38) WEHINGER, H., KIM, S.K. "Untersuchungen mit einem cytochemischen NBT-Test"
Z. Kinderheilk. 114, 175-189, 1973
- (39) WOLLMANN, Michael R., DAVID, David S., BRENNAN, Lawrence B., LEWY, John E., STENZEL, Kurt H., RUBIN, Albert L., MILLER, Denis R. "The nitroblue tetrazolium test"
Lancet 12, 289-291, 1972.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor
Dr. med. Johannes O e h m e sehr herzlich
für die freundliche Überlassung des Themas
und für die jederzeit gewährte Unterstützung
danken.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. med. R i t t e r
und der med.-techn. Assistentin Frau G ü r t l e r
für ihre freundliche Hilfe.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten an der Humboldt-Universität in Berlin:

Dieckhoff, Dutz, Flemming, Hager, Kaiser-Meinhardt, Kayser, Kettler, Kirsche, Kraatz, Leonhardt, Prokop, Rappoport, Rüdiger, Ruff, Schabinski, Stobbe, Schulz, Tembrock, Waldeyer, Winter, Zabel.

Lebenslauf

Am 2. Dezember 1942 wurde ich, Gerda Heinze, geb. Granel als Tochter des Amtsgerichtsrats Richard Granel und seiner Ehefrau Carla Granel, geb. Deworsack in Herzberg/Elster geboren.

Im Jahre 1946 siedelten wir nach Wernigerode über, und dort besuchte ich von 1949 bis 1957 die Grundschule, anschließend am gleichen Ort die Oberschule, die ich im August 1961 mit der Reifeprüfung beendete.

Anstelle des üblichen 2-jährigen Hilfspflegepraktikums als Studienvoraussetzung ließ ich mich an der Medizinischen Fachschule in Berlin-Ost zur Physiotherapeutin ausbilden. Anschließend nahm ich im September 1964 das Medizinstudium an der Humboldt-Universität in Berlin auf. Während meines Studiums heiratete ich am 6. 5. 1967 den Arzt Dr. Volker Heinze.

Mit Abschluß des Staatsexamens im August 1970 wurde mir die Approbation als Ärztin erteilt.

Meine Ausbildung zum Facharzt für Pädiatrie begann ich im gleichen Jahr in der Kinderklinik des Krankenhauses Oranienburg und führte diese Ausbildung nach unserem Umzug nach Wernigerode in der dortigen Kinderklinik weiter. Am 1. 6. 1972 wurde unsere Tochter Petra geboren.

Im April 1973 haben wir die DDR verlassen.

Von September 1973 bis April 1975 war ich als Stadtärztin am Gesundheitsamt Braunschweig beschäftigt. Jetzt hospitiere ich an der Städt. Kinderklinik Braunschweig.

Meine Heimatanschrift lautet:

Gerda H e i n z e
Friedrich-Löffler-Weg 9
3300 Braunschweig

